

## Fast buccal tablet.

**Publication number:** JP4502318 (T)

**Publication date:** 1992-04-23

**Inventor(s):**

**Applicant(s):**

**Classification:**

**- international:** A61K31/135; A61K9/00; A61K9/20; A61K31/275; A61K31/40; A61K31/46; A61K31/48; A61K31/495; A61K31/565; A61K31/57; A61K38/00; A61K45/00; A61K47/26; A61K9/20; A61K31/135; A61K9/00; A61K9/20; A61K31/275; A61K31/40; A61K31/46; A61K31/48; A61K31/495; A61K31/565; A61K31/57; A61K38/00; A61K45/00; A61K47/26; A61K9/20; (IPC1-7): A61K9/20; A61K31/135; A61K31/275; A61K31/40; A61K31/46; A61K31/48; A61K31/495; A61K31/565; A61K31/57; A61K37/02; A61K45/00; A61K47/26

**- European:** A61K9/00M18B

**Application number:** JP19890501287 19891128

**Priority number(s):** US19880278099 19881130

**Also published as:**

 EP0371466 (A1)

 ZA8909070 (A)

 US5073374 (A)

 WO9006136 (A1)

 NZ231570 (A)

[more >>](#)

Abstract not available for JP 4502318 (T)

Abstract of corresponding document: **EP 0371466 (A1)**

A fast dissolving buccal tablet for administering a medicament includes the active ingredient, a lubricant and a water soluble sugar, such as sorbitol, combined such that the buccal tablet dissolves in about one minute.

---

Data supplied from the **esp@cenet** database — Worldwide

## ⑪ 公表特許公報 (A)

平4-502318

⑫ 公表 平成4年(1992)4月23日

⑬ Int.CI. <sup>1</sup>	識別記号	府内整理番号	審査請求 未請求
A 61 K 9/20 31/135 31/275	U	7624-4C 8413-4C 8413-4C※	予偏審査請求 有 部門(区分) 3 (2)

(全4頁)

## ⑭ 発明の名称 速効性バッカル錠

⑮ 特 願 平2-501287

⑯ ⑰ 出 願 平1(1989)11月28日

⑭ 翻訳文提出日 平3(1991)5月30日

⑭ 国際出願 PCT/US89/05260

⑭ 国際公開番号 WO90/06136

⑭ 国際公開日 平2(1990)6月14日

⑮ 優先権主張 ⑯ 1988年11月30日⑰ 米国(US)⑯ 278,099

⑭ 発明者 マツカーティ, ジョン・エイ アメリカ合衆国フロリダ州33161, ビスケイン, ハンドレッドトウ  
エンティファースト・ストリート 630 ノース・イースト⑭ 出願人 シエリング・コーポレーション アメリカ合衆国ニュージャージー州07033, ケニルワース, ギヤロ  
ツビング・ヒル・ロード 2000

⑭ 代理人 弁理士 湯浅 勝三 外6名

⑭ 指定国 A T(広域特許), A U, B B, B E(広域特許), B F(広域特許), B G, B J(広域特許), B R, C F(広域特  
許), C C(広域特許), C H(広域特許), C M(広域特許), D E(広域特許), D K, E S(広域特許), F I, F R  
(広域特許), G A(広域特許), G B(広域特許), H U, I T(広域特許), J P, K P, K R, L K, L U(広域特  
許), M C, M G, M L(広域特許), M R(広域特許), M W, N L(広域特許), N O, R O, S D, S E(広域特許),  
S N(広域特許), S U, T D(広域特許), T C(広域特許)

最終頁に続く

## 請求の範囲

1. 水溶性賦形剤を含む医薬用バッカル錠。
2. バッカル錠の該水溶性賦形剤がソルビトールである請求項1記載の医薬用バッカル錠。
3. 医薬上許容しうる防腐剤をさらに含む、請求項1若しくは2のいずれかに記載の医薬用バッカル錠。
4. 該防腐剤がステアリン酸マグネシウム若しくはドデシル硫酸ナトリウムから選択される、請求項3記載の医薬用バッカル錠。
5. 该防腐剤がドデシル硫酸ナトリウムである、請求項1、2若しくは4のいずれかに記載の医薬用バッカル錠。
6. 活性成分としてさらにエストロゲン、プロゲスチン、甲状腺ホルモン、鎮痛剤、エルゴタミン誘導体、プロモクリプチン、pH感受性ペプチド及び小分子量蛋白、フィソステグミン、スコボラミン、ベラバミール若しくはガロバミールを含む、請求項1、2若しくは4記載の医薬用バッカル錠。
7. 活性成分と水溶性賦形剤を混合することを含む、医薬用バッカル錠の製造方法。
8. 該水溶性賦形剤がソルビトールである、請求項7記載の方法。
9. 医薬上許容しうる防腐剤をさらに混合することを含む、請求項7若しくは8のいずれかに記載の方法。
10. 医薬上許容しうる該防腐剤がステアリン酸マグネシウム若しくはドデシル硫酸ナトリウムである、請求項7記載の方法。
11. 该活性成分がエストロゲン、エルゴタミン誘導体、プロモクリプチン、pH感受性ペプチド及び小分子量蛋白、フィソステグミン、スコボラミン、ベラバミール若しくはガロバミールである、請求項7、8若しくは10のいずれかに記載の方法。
12. 実質的に上に述べられている医薬用バッカル組成物。
13. 実質的に上に述べられている医薬用バッカル組成物を製造する方法。

## 明細書

## 速効性バッカル錠

## 発明の概要

本発明は、ソルビトールを必須成分とする賦形剤及び防腐剤と組み合わされた、有効量の活性成分を含むバッカル錠に関する。本殺剤は、予期せぬような非常に迅速な薬物放出をもたらし、活性成分の非経口投与に匹敵する血中濃度を与える。

## 発明の背景

本発明は、活性成分のバッカル投与用の殺剤に関する。他の非経口(経口投与)方式による投与で低いバイオアベイラビリティーしか示さない活性成分については(投与対象者の体内の腸管の中への)バッカル投与は特に有用である。このアベイラビリティーの低さは、腸管を通過する際の溶解度の低さや酵素による分解あるいは酸による分解、若しくは腸管から吸収された後の肝臓素による初期通過分野が原因と考えることができる。このような薬物の例には、エストロゲン、例えばエストラジオール並びにその塩、及びそのバレレート、シビオネット若しくはプロピオネットの形の酸体、プロゲステロン及び固態化合物等のプロゲスチン、アンドロゲン及び蛋白同化ステロイド等のステロイド類；プロラノール；甲状腺ホルモン；セロヒネ及びセロヒネ誘導体、フェンタニル及びスルフェンタニル等の鎮痛剤；エルゴタミン誘導体(片頭痛治療用)；プロモクリプチン(パーキンソン病治療用)；インシュリン及びACTH等のpH感受性ペプチド及び小分子量蛋白；フィソステグミン；スコボラミン；ベラバミール；及びガロバミールがある。良好な経口バイオアベイラビリティーを持つ化合物をバッカル投与することも可能であるが、通常そのような薬物は便宜上経口投与される。

エストラジオールのバッカル投与は非常に早い血中濃度ピークをもたらし、濃度はその後ゆっくりと低下する。これは体内におけるエストラジオールの自然な代謝をなぞるものであり、それゆえに比較的一定な血中レベルをもたらす経皮投与よりも改善されている。エストラジオール等のエストロゲンの経口投与は、活

性成分が胃腸管から吸収された後直ちに肝臓内で分解されるために実用的ではない。

后どのバッカル筋方は、活性成分を持続的に放出させ、それにより吸収形態の崩壊による活性成分の飲み下しを防ぐように設計されている。他のバッカル筋方には、バッカル錠の崩壊を早めるように崩壊剤を使用するものがある。そのような崩壊剤には、コーンブラム及びストップーパック (Korobium and Stopak)、ジャーナルオブファーマシューティカルサイエンス (J. Pharm. Sciences)、62巻、第43-46頁、1973年；米国特許第 1,380,171号；カーン及びルーク (Khan and Rook)、マニュファクチャリングケミストアンドエアゾールニュース (Mfg. Chemist & Aerosol News)、1976年1月；及びカーン及びルーク (Khan and Rook)、ジャーナルオブファーマシューティクスアンドファーマコロジ (J. Pharm. Pharmac.)、28巻、第 633-636頁、1976年に開示されているように、ポリビニルポリビロドン、デンブン、アルギン酸、ホルムアルデヒド、カルボキシメチルセルロースカルシウム、グリコール酸ナトリウムデンブン、及びカルボキシメチルセルロースナトリウムがある。

本出版人は、活性成分をバッカル錠を通じて予期せぬほど迅速に放出する速効性バッカル筋方を発見した。バッカル筋方からのこのような迅速な放出は、血中レベルの急速な上昇をなし速けるための大用量の放出に役立つ。さらに予期せぬことに、該バッカル筋方からの高物の迅速な放出は、他のバッカル筋において患者が吸収形態のまま飲み下すのを防ぐために必要な崩壊剤を不需要にする。そのような接着剤含有性バッカル錠は、例えば、米国特許第 4,755,386号、米国特許第 4,050,685号、米国特許第 4,292,299号、及び米国特許第 4,226,848号に開示されている。

#### 発明の詳細な説明

本急速溶解性バッカル筋方は以下の 3 成分を必須成分として含むことができる：バッカル吸収可能な活性成分（頭）、医薬上許容しうる崩壊剤、及び直接圧縮可能な可溶性錠剤用賦形剤。

該可溶性賦形剤は通常、スクロース若しくはラクトース等の糖である。好ましい糖はソルビトール、特に約 90ないし 99 パーセントの範囲の量のソルビトール N

重量%	成分	量
0.2	エストラジオール、USP	2.0 g
98.8	ソルビトール N.P.	988.0 g
1.0	デシル硫酸ナトリウム	10.0 g
100.00		

約 1000 PSI の圧縮圧を用いて、約 0.05 g / 筋の重量の錠剤を製造する。本バッカル筋方から約 20,000錠が得られ、これらは投与時には約 1 分以内に崩壊する。該錠剤の直徑は約 1/4 インチである。

#### 実施例 1

先の実施例 1 に述べた方法を用いて、下記の表 1 に記載する賦形剤を用いてバッカル錠を製造する。各打錠操作は、500、1000若しくは 2000 psi の圧縮圧で適宜行う。インピトロ崩壊試験の結果では、各筋方から約 1 分以内に崩壊するバッカル錠が製造されることが示されている。下記のソルビトールの量は、活性成分が追加できるように減らされねばならない。例えば、エストラジオールの通常量は 0.2 露量%であるため、ソルビトールの量は 0.2%減らされることになろう。例えばスコボラミン等の異なる活性成分を用いる場合、ソルビトールの含有量はそれに応じて減らされる。

表 1		
ソルビトール N.P.	ステアリン酸	デシル硫酸
(% V/V)	(% V/V)	(% V/V)
98.0	0	2.0
97.0	0	3.0
96.8	0.2	1.0
97.8	0.2	2.0
96.8	0.2	3.0
98.5	0.5	1.0

J. 及びノ又はスプレードライドソルビトールである。該可溶性賦形剤には、媒水性活性用のビヒクルも含まれる。このようなビヒクルには直面付近で崩壊する固体及び界面活性剤がある。この考え方には、界面活性剤中のミセル可溶化により、あるいは該可溶性活性をその中に含んだ、直面付近で液化する固体を有することにより、若しくはそのような界面活性剤及び固体を組み合わせて用いることのいずれかにより、不溶性薬物の溶解性を改善するためにこれらのビヒクルを用いるというものである。適当な界面活性剤にはブルコニック、トゥイーン類、ラウリル硫酸ナトリウム等があり、適当な液化固体には種々のポリエチレングリコール、低融点グリセリド（好ましくは約 25ないし 45°C の融点を持つ）及び種々の座高基剤があり、これらは当著者に周知である。

本速効性バッカル筋方に使用される潤滑剤は、ステアリン酸マグネシウム若しくはデシル硫酸ナトリウム等の通常のいずれの潤滑剤でもよい。一般に、該潤滑剤は水溶性であることが望ましい。そこで、好ましい潤滑剤は約 1ないし 3 パーセントの範囲の量のデシル硫酸ナトリウムである。

本発明において有用な活性成分としては発明の背景で述べたものがある。含有量は、所定の治療に対して求められる用量に応じて異なってよい。活性成分としてエストラジオールを用いる場合は、1 錠当たり約 50マイクログラムないし約 2 ミリグラムの範囲の量で用いる。

本発明の筋方は、単に成分を合わせて混合し、該混合物を必要量ずつ錠形態に圧縮することにより製造することができる。宜ましい最終的製剤は約 1 分の 1 インチ (0.635 cm) の直徑と約 0.05 インチ (0.127 cm) の厚みを持ち、投与時に約 30秒ないし 5 分、好ましくは約 1 分以内に崩壊するようなものである。

本発明を、以下の非限定例により具体的に説明する。

#### 実施例 2

以下の成分を強化バー付 V 型プレンダーを用いて混和し、約 5ないし 10 分間混合する。

97.5	0.5	2.0
96.5	0.5	3.0

#### 実施例 3

下記の表 2 に示す賦形剤を含有する筋方により、先の実施例中のソルビトール N.P. をスプレードライドソルビトールに代えて実施例 1 の方法を使用し、約 1 分以内に活性成分を放出するバッカル錠を製造する。

表 2		
スプレードライド	ステアリン酸	デシル硫酸
ソルビトール (% V/V)	マグネシウム (% V/V)	ナトリウム (% V/V)
98.8	0.2	3.0
97.5	0.5	2.0

上記の筋方及び崩壊データに基づけば、ここに述べた速効性バッカル錠はバッカル吸収可能な活性成分を約 1 分以内にそのような治療が必要な患者に対して放出するであろう。

ここに述べた発明を使って活性成分を投与するには、速効性バッカル錠を口腔内の頭の筋み中に入れて溶解させるだけである。薬物は溶解後、全身に放出される。

薬物のこのような迅速な放出は、作用の迅速な開始が求められる場合に特に重要である。例えば、乗り物酔いによる不快感を和らげるためのスコボラミンの迅速な投与は好ましい適用の 1 つである。同様にエストラジオールの迅速な放出は、持られる薬物効果が自然に起こる女性ホルモンの放出と供量を模倣するという点において重要である。

本発明の詳細な説明及び幾つかの好ましい過程を上に示したが、本発明はそれらに限定されるものではなく、むしろ以下の請求の範囲に定義される。

補正書の翻訳文提出書  
(特許法第184条の8)

平成3年5月30日

特許庁長官 植松 敏 肇

1. 特許出願の表示

回

PCT/US89/05260

2. 発明の名称

速効性バッカル錠

3. 特許出願人

住所 アメリカ合衆国ニュージャージー州07033,  
ケニルワース、ギャロッピング・ヒル・ロード 2000  
名称 シェリング・コーポレーション

4. 代理人

住所 東京都千代田区大手町二丁目2番1号  
新大手町ビル 206区  
電話 (3270) 6641-0646  
氏名 (2770) 弁理士 湯浅恭三

5. 補正書の提出日

平成3年2月28日

6.添付書類の目録  
(1) 補正書の翻訳文

1通



国際調査報告		PCT/US 89/05260	
I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER of several classifications system apply, indicate all of According to International Patent Classification (IPC) or both National Classifications and IPC Int.C1. 5 A61K47/26 ; A61K9/20			
II. PATENTS SEARCHED			
Information Documented in the Patent Document in the Events that such Documents are Recorded in the Patent Document			
III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT			
Category * Owner of Document, ** with indication, when appropriate, of the relevant passage**		Reference to Class No. of	
X	FR.A.2175853 (PFIZER CORP.) 26 October 1973 see the whole document	1-4, 7-10, 12, 13	
	GB.A.2188843 (RECKITT AND COLWYN PRODUCTS LTD.) 14 October 1987 see claims	1-13	
	WO.A.8704342 (KEY PHARMACEUTICALS INC.) 30 July 1987 see claims & US.A.4755286	1-13	
<p>* Special designation of cited documents:       ** Annexes defining the present state of the art which is not      mentioned in or for priority reference      *** Annexes not published or not for the International      Patent Office      **** Annexes in which any claim relates to subject matter or      which any claim is directed to subject matter which is not      claimed in or other special reasons for prioritizing      ***** Annexes referring to an application, one publication or      one patent application      **** Annexes published prior to the International Office and      later than the priority first claimed      ***** Annexes annexes of the same patent family</p>			
IV. CERTIFICATION			
Date of the First Composition of the International Search 26 FEBRUARY 1990	Date of Meeting of the International Search Report 03 APR 1990		
International Searching Authority EUROPEAN PATENT OFFICE		Signature of International Searching Authority T.K. WILLIS	

特表平4-502318(3)  
5. 该局所がドデシル硫酸ナトリウムである、請求項1記載の医薬用バッカル錠。

6. 活性成分としてさらにエストロゲン、プロゲスチン、甲状腺ホルモン、鎮痛剤、エルゴタミン誘導体、プロモクリプチン、pH感受性ペプチド及び小分子量蛋白、フィソステグミン、スコボラミン、ペラバミール若しくはガロバミールを含む、請求項1記載の医薬用バッカル錠。

II. 该活性成分がエストロゲン、エルゴタミン誘導体、プロモクリプチン、pH感受性ペプチド及び小分子量蛋白、フィソステグミン、スコボラミン、ペラバミール若しくはガロバミールである、請求項7記載の方法。

国際調査報告  
US 8905260  
SA 32907  
This comes from the patent family members relating to the patent document cited in the above-mentioned International search report.  
The member or as published in the European Patent Office (EPO) or  
The European Patent Office is in no way liable for those provisions which are merely given for the purpose of information. 23/09/90

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family containing	Publication date
FR-A-2175853	26-10-73	AU-A- 5286273 BE-A- 798360 DE-A- 2311552	05-09-74 06-09-73 13-09-73
GB-A-2188843	14-10-87	AU-A- 7161087 EP-A- 0245952 US-A- 4829056	15-10-87 18-11-87 09-05-89
WO-A-8704342	30-07-87	US-A- 4755286 AU-A- 6849287 EP-A- 0255827 JP-I- 61502187	05-07-88 14-08-87 17-02-88 24-08-88

For more details about this source, see Official Journal of the European Patent Office, Vol. 12/92

## 第1頁の続き

⑤Int.Cl. <sup>5</sup>	識別記号	庁内整理番号
A 61 K	31/40	7475-4C
	31/46	7252-4C
	31/48	7252-4C
	31/495	7252-4C
	31/565	7252-4C
	31/57	7252-4C
	37/02	8317-4C
	45/00	8415-4C
	47/26	B 7624-4C